



TITLE:

移植肝生着に寄与する分子の探索 と新規治療戦略の開発に関する研 究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

新家, 遥

CITATION:

新家, 遥. 移植肝生着に寄与する分子の探索と新規治療戦略の開発に関する研究. 京都大学, 2016, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19655>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により全文は2021-07-01に公開; 許諾条件により要約は2017-03-22に公開

京都大学	博士(薬学)	氏名	新家 遥
論文題目	移植肝生着に寄与する分子の探索と新規治療戦略の開発に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>肝臓移植術は末期肝不全患者に対する根治治療として広く行われているが、術後に生じる合併症は移植片の生着のみならず患者の予後を左右する重大な問題となる。拒絶反応や感染症など様々な原因によって移植肝不全を生じる他、免疫抑制薬のもつ腎毒性も合併症の原因となる。従って、肝臓移植術後合併症の適切な診断と早期の対処は、移植医療の成績向上に寄与する。そこで著者は、肝臓移植後の患者を対象とし、免疫抑制薬として使用されるタクロリムスにより生じる腎障害を検出するための指標を探索した。さらに、術前の肝臓および血液を用いて遺伝子発現変化を網羅的に調べ、急性拒絶反応および感染症発症に繋がる危険因子の探索を行い、以下の新知見を得た。</p>			
I. 肝臓移植後患者におけるタクロリムス誘発性腎障害検出のための尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)の有用性			
<p>肝臓移植後の成人患者31例を対象に、急性腎障害の尿中バイオマーカーとして報告されている7種のペプチド分子について尿中への漏出量を測定した。その結果、タクロリムス誘発性腎障害検出のための尿中バイオマーカーとしてNGALが最も有用であることを見出した。加えて、術直後に測定した尿中NGAL濃度によって術後に生じるタクロリムス誘発性腎障害を予測し得ることが示唆された。以上より、肝臓移植後患者において尿中NGAL濃度を測定することで、タクロリムスの非侵襲的な副作用モニタリングおよびそれに基づく速やかな対処が可能となることを明らかにした。</p>			
II. 生体肝移植後患者におけるMethicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) 治療薬の使用に及ぼすcytochrome P450 (CYP)3A5遺伝子多型の影響			
<p>生体肝移植術施行後の成人患者191例を対象に、MRSA治療薬の使用頻度に影響を与える背景因子をレトロスペクティブに解析した。その結果、術後7日目までの抗MRSA薬の使用には、ドナーおよびレシピエントの双方が機能型であるCYP3A5*1遺伝子多型を持つことが危険因子となることが示唆された。著者の所属する研究室では、CYP3A5*1アレルをもつ患者はタクロリムスが速やかに代謝されることにより急性拒絶反応が生じやすくなる可能性を報告している。今回得られた結果と合わせると、タクロリムス経口投与による術後管理においてCYP3A5*1遺伝子多型を持つ患者では、拒絶反応および感染症いずれの合併症についても危険性が高く注意を要することが明らかとなった。</p>			

Ⅲ. 生体肝移植後患者における拒絶反応発症に寄与する危険因子の探索

生体肝移植術を施行された小児患者のうち、急性拒絶反応の有無以外の背景因子が類似した組み合わせ12症例を抽出した。急性拒絶反応発症との関連が報告されるタクロリムスの代謝能は両群間で差はなかった。その他の要因を探索するため、移植肝の一部より抽出したtotal RNAを用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、2群間において細胞のストレス応答に関わる遺伝子群の発現量の差が最も顕著であることが明らかとなった。このことから、ストレスに対する応答機構が低下している肝臓を提供された患者においては、術後2週間以内に急性拒絶反応による肝機能障害が生じる危険性が高いことが示された。

以上、著者は生体肝移植術直前の移植片における遺伝子発現を精査し、急性拒絶反応発症に関連する分子機構の一部を明らかにした。これは、新たな免疫抑制薬開発に繋がる分子基盤となり得る。また、術後MRSA感染症およびタクロリムス誘発性腎障害を的確に予測・診断するための指標となる因子をそれぞれ見出した。本研究成果は、生体肝移植術施行後における術後合併症の適切な予測および診断に基づく速やかな対処を可能とし、周術期免疫抑制療法の個別化実現に向けて有用な基礎的知見になると考える。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

肝臓移植は末期肝不全に対する治療法として重要な位置づけを占めているが、術後においては免疫抑制療法が必須となる。カルシニューリン阻害能を有する免疫抑制剤タクロリムスやシクロスポリンは、肝臓移植後の免疫抑制療法において中心的な役割を担い、その治療成績向上に貢献して来た。しかしながら、移植後の拒絶反応を完全に防ぐには至っておらず、また、強力な免疫抑制療法に伴うカルシニューリン阻害剤の副作用や移植後における感染症の発現といった課題も未解決なままである。このような状況のもと、申請者は、問題解決の手段としてバイオマーカーの創出を立案し、その探索と有用性評価を行ったことにより、以下の新知見を得た。

始めに、カルシニューリン阻害剤による腎障害の発現を予測するバイオマーカーの同定を目的として、尿中におけるサイトカインや炎症関連分子の漏出を評価した。その結果、障害腎において発現亢進することが知られているneutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) およびmonocyte chemotactic protein 1 (MCP1) の尿中濃度が、タクロリムスによる治療中において腎障害が認められなかった患者と比較して、タクロリムスによる腎障害が生じた患者において有意に上昇することを示した。続いて、移植後における感染症の発現に、タクロリムスの代謝に関わる遺伝子多型が関連することを明らかにした。さらに、申請者は、マイクロアレイ解析を用いることにより、移植肝における拒絶反応の発現と移植直前における肝臓の特性が関連することを見出し、特定の遺伝子群の発現変動による可能性を示した。これらの結果は、肝移植後の有害事象を予測するためのバイオマーカー候補分子として新たなものを提示するのみならず、新規治療法の可能性を示唆するものと評価される。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年2月25日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降